

Aus der Medizinischen Poliklinik der
Philipps-Universität in Marburg
Gesch.f. Direktor: Prof. Dr. H. Kaffarnik

IN-VIVO UNTERSUCHUNGEN ZUM
ENTSTEHUNGSMECHANISMUS DER HYPERLIPAZIDÄMIE
IM RAHMEN DER AKUTEN ÄTHANOLINDUZIERTEN
HYPERLIPOPROTEINÄMIE DES
STOFFWECHSELGESUNDEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

ANNEROSE GERLICH
aus Kaltennordheim

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Poliklinik der
Philipps-Universität in Marburg
Gesch.f. Direktor: Prof. Dr. H. Kaffarnik

IN-VIVO UNTERSUCHUNGEN ZUM
ENTSTEHUNGSMECHANISMUS DER HYPERLIPAZIDÄMIE
IM RAHMEN DER AKUTEN ÄTHANOLINDUZIERTEN
HYPERLIPOPROTEINÄMIE DES
STOFFWECHSELGESUNDEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

ANNEROSE GERLICH

aus Kaltennordheim

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 19. August 1977

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath

Referent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

Coreferent: Dr. med. habil. J. Schneider

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I	Einleitung	1
II	Methodik	3
III	Statistik	13
IV	Ergebnisse	14
V	Diskussion	20
VI	Zusammenfassung	33
VII	Literaturverzeichnis	34



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I EINLEITUNG

Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, daß Äthanol einen wesentlichen Einfluß auf die Höhe der Blutlipide ausübt. Dabei entsteht meist eine Hyperlipoproteinämie vom Typ IV nach FREDRICKSON (23,59,75). Ebenso ist bekannt, daß chronischer Alkoholabusus zu einer Fettleber führen kann (52,79).

Schon 1918 untersuchte FEIG L (20) die Serumlipidveränderungen nach Äthanolbelastung. ZIEVE (87) beschrieb 1958 ein Syndrom mit Hyperlipidämie bei Alkoholikern. Die neueren Forschungsergebnisse über äthanolinduzierte Hyperlipoproteinämien des Stoffwechselgesunden wurden von KAFFARNIK und SCHNEIDER zusammengefaßt (37).

Die Wirkung des Äthanols auf den Lipidstoffwechsel der Leber besteht in erster Linie in der Verschiebung verschiedener Redox-Gleichgewichte zur reduzierten Seite. Dadurch entsteht vermehrt L-1-Glycerophosphat, das die Bildung von Triglyzeriden und Phosphatiden ermöglicht. Außerdem wird die Synthese von Fettsäuren gefördert. Diese werden bevorzugt in Triglyzeride eingebaut. Die Fettsäureoxidation nimmt ab. Insgesamt hat aber die hepatische Steigerung der Fettsäuresynthese zumindest für die akute äthanolinduzierte Hyperlipoproteinämie keine entscheidende Bedeutung.

Die Wirkung des Äthanols auf den Stoffwechsel des Fettgewebes besteht in einer Lipolyse, die durch Adrenalin und Noradrenalin vermittelt wird. Eine vermehrte Ausschüttung dieser beiden Hormone unter Äthanolbelastung wurde im Tierversuch nachgewiesen (41). Über den Tag verteilte Äthanolgaben bewirken zunächst ein Absinken, dann ein Ansteigen der freien Fettsäuren. Die Triglyzeride steigen kontinuierlich an. Die Wirkung des

Äthanols auf die Lipoproteine des Plasmas macht sich unter Nüchternbedingungen in einem Ansteigen der VLDL (72) bemerkbar.

Als Ursache dafür wurde eine erniedrigte PHLA (50) diskutiert, die bei Stoffwechselgesunden nicht nachgewiesen werden konnte (44,73).

Bei der PHLA handelt es sich um die Wirkung mehrerer Enzyme, die für den hydrolytischen Abbau der Triglyzeride, die als VLDL transportiert werden, verantwortlich sind (69). 1943 beobachtete HAHN erstmals, daß durch Gabe von Heparin lipämisches Serum zu klären war. 1955 fand KORN in Gewebsextrakten von Rattenherzen eine Substanz, die alle Eigenschaften der PHLA aufwies (42). Seitdem wird sie auch in vielen anderen Geweben gefunden.

Die hormonsensitive Fettgewebslipase reguliert die Lipolyse und Abgabe von Fettsäuren an das Fettgewebe. Die Lipaseaktivität und der Abstrom von intravasalen Fettsäuren in das Fettgewebe verhalten sich zueinander gegensinnig. Bei Lipolysesteigerung wäre somit eine verminderte Aufnahme von Fettsäuren in das Fettgewebe anzunehmen.

Die vorgelegte Untersuchungsreihe von PHLA und Spiegeln der Freien Fettsäuren bei stoffwechselgesunden Versuchspersonen nach akuter oraler Äthanolbelastung wurde durchgeführt, um weiteren Aufschluß zu erhalten über die Rolle a) eines gesteigerten VLDL - Katabolismus b) einer verminderten peripheren Fettsäureutilisation bei dem erhöhten Fettsäureangebot an die Leber, das als unabdinglich für die Entstehung der akuten Äthanolinduzierten Hyperlipoproteinämie angesehen wird (37,71).

II METHODIK

A Blutprobengewinnung

1. Probanden (n = 19)

Die Probanden für sämtliche Bestimmungen waren mit einer Ausnahme 20 - 30jährige klinisch gesunde junge Männer.

2. Versuchsbedingungen

Nach ihren eigenen Angaben nahmen alle Probanden am Tag vor dem Versuch keinen Alkohol und am Abend nur eine leichte, fettarme Mahlzeit zu sich. Der Beginn war jeweils morgens um 8 Uhr. Während der Versuchsdauer unterblieben körperliche Anstrengungen, Rauchen und Nahrungszufuhr.

3. Dosierung

Die Versuchspersonen erhielten eine Basisdosis von 0,5g Alkohol/kg Körpergewicht und eine Erhaltungsdosis von 0,1 g Alkohol/kg Körpergewicht /h. Zu vier bestimmten Zeitpunkten wurden den Probanden 10 E Heparin/kg Körpergewicht in eine Braunüle injiziert.

Die Alkoholgabe erfolgte in Form von Weißwein.

Eine Kontrollgruppe erhielt statt dessen Mineralwasser.

4. Blutentnahme und Lagerung der Proben

Blutproben wurden zu folgenden Zeitpunkten entnommen:

1 = nüchtern

1H = 10 min. später

2 = 15 min. nach Trinkbeginn

2H = 10 min. später

3 = 30 min. nach Trinkbeginn

4 = 1 h nach Trinkbeginn

4H = 10 min. später

5 = 5 h nach Trinkbeginn

5H = 10 min. später

Das Blut wurde aus leicht gestauten Armvenen entnommen. Dazu wurde zu Beginn des Versuchs eine Braunüle angelegt. Die Proben wurden in heparinisierten Röhrchen aufgefangen und sofort 10 min. bei 4000 U/min. zentrifugiert. Das Plasma für die Fettsäurebestimmung wurde abpipettiert, bei minus 18 Grad eingefroren und bis zur Verarbeitung gelagert.

B Blutprobenverarbeitung

Bestimmt wurden:

1. Freie Fettsäuren nach der Methode von DOLE, modifiziert nach KEUL (40).
2. PHLA nach der Methode von RICK (63).
3. Triglyzeride nach der Methode von EGGSTEIN und KREUTZ, modifiziert nach SCHMIDT und VAN DAHL (18).

Zu 1.:

Bestimmung der freien Fettsäuren

Prinzip:

In einem Isopropanol-Heptan-Schwefelsäuregemisch wird nach Eiweißfällung die Extraktion der Fettsäuren mit Heptan durchgeführt. Anschließend erfolgt die automatische photometrische Titration. Als Titrant dient Tetrabutylammoniumhydroxyd, als Indikator 2-Hydroxybenzene-Azo-2-naphtol. Um Störungen durch CO_2 zu vermeiden, wird die Probe mit N_2 durchblubbert und überschichtet.

Reagenzien:

Extraktionsgemisch: 400 ml Isopropanol
100 ml n-Heptan
10 ml 1-n-H₂SO₄

Waschlösung: 0,01 n-H₂SO₄

Standards:

Stammlösung: 0,6154 g Palmitinsäure in 1000 ml
Heptan

Standard A : 5 ml Stammlösung ad 100 ml Heptan

Standard B : 25 ml Standard A ad 100 ml Heptan

Titrant: 10 ml Tetrabutylammoniumhydroxyd
in Isopropanol/Methanol ad
250 ml Aqua bidest.

Indikator: 2-Hydroxybenzene-Azo-2-Naphtol

Durchführung: (als Doppelbestimmung)

a) Eiweißfällung:

In große Schliffstopfengläser werden jeweils 5 ml Extraktionsgemisch für Leerwerte, Standards und Proben pipettiert. Den Standards werden je 1 ml der entsprechenden Standardlösung zugefügt, den Proben je 1 ml Plasma. Alles wird 20 Minuten lang geschüttelt und danach 10 Minuten stehengelassen.

b) Extraktion mit Heptan:

Zunächst pipettiert man zu den Standards je 2 ml Heptan, zum Leerwert und zu den Proben jeweils 3 ml. Danach werden zu den Proben 3 ml, zum Leerwert und zu den Standards 4 ml Aqua bidest. gegeben. Jetzt folgen 10 Min. Schütteln und 10 Min. Stehenlassen. Die Phasen haben sich nun getrennt. Oben ist die Heptanphase, welche die freien

Fettsäuren enthält.

c) Waschen mit 0,01 n H_2SO_4 :

Von der Heptanphase werden je 3 ml abgehoben und in kleine Schliffstopfengläser gefüllt. Dazu gibt man je 3 ml 0,01 n H_2SO_4 und schüttelt 10 Sekunden. Nach zehnmütigem Stehenlassen erfolgt zehnmütiges Zentrifugieren bei 2000 U/min.

d) Titration:

In einem 25 ml Meßkolben werden 2 ml der Heptanphase pipettiert. Dazu gibt man 15 ml Isopropanol und fügt $100\mu l$ Indikator bei.

Im automatischen Titrationsphotometer der Firma Radiometer wird der Verbrauch an Titrant gemessen.

e) Berechnung:

Die Berechnung des Plasmagehaltes an freien Fettsäuren erfolgt nach der Formel:

$$X = \frac{C \times 0,9 + A \times 0,3 - B \times 1,2}{A - B}$$

Dabei bedeuten:

X = Plasmagehalt an freien Fettsäuren in mVal/l

C = Titrationsumschlagpunkt der Probe

A = Titrationsumschlagpunkt von Standard A

B = Titrationsumschlagpunkt von Standard B

Kritik:

Durch die automatische photometrische Titration entfallen die subjektiven Fehlermöglichkeiten der Beurteilung

des Farbumschlages.

Gegenüber anderen Titrationsmethoden ist dieses Verfahren allerdings sehr aufwendig. Besondere Beachtung muß auch dem Ausschluß von Luft beigemessen werden, damit die Bestimmung nicht durch Luft-CO₂ gestört wird.

Zu 2.:

Serumlipaseaktivität (Postheparinlipaseaktivität)

Prinzip:

Die durch die lipolytischen Enzyme des Serums aus einer Olivenölemulsion bei 25 Grad unter optimalen Bedingungen freigesetzten Fettsäuren werden bei pH 8,6 kontinuierlich mit Alkali titriert. Dadurch wird das für die enzymatische Reaktion optimale pH konstant gehalten, so daß keine Puffersubstanzen zugesetzt werden müssen. Das pH des Inkubationsansatzes wird mit der Glaselektrode gemessen. Als Bezugselektrode dient eine gesättigte Kalomelelektrode. Die Zugabe des Alkali wird durch einen Titrator gesteuert und registriert. Gummi arabicum als inertes Polysaccharid dient zur Erzielung einer stabilen Olivenölemulsion, Natrium-Glykochoilat (in optimaler Konzentration) als Aktivator.

Reagenzien:

1. Gummi arabicum, ausgelesen, fein gepulvert
(Merck 4282)
2. Olivenöl DAB 6 bzw. DAB 7
3. Glykocholsäure purum (Fluka 54266)
4. Aqua bidest., Kohlendioxid-frei
5. n Na OH
6. 0,1 n NaOH
7. 0,01 n NaOH

8. n HCL
9. 0,1 n Oxalsäurelösung (Merck 9965/0001)
10. Kontrollserum (Enza-trol, Dade Reagents Inc.)
11. Stickstoff, Kohlendioxid-frei
12. Eichpulver
 - a) Präzisionspuffer Radiometer S1510,25° pH 7,41
 - b) Präzisionspuffer Radiometer S1500,25° pH 6,865
 - c) Phosphatpuffer 0,025m pH 6,88 (Merck 7294)
13. Ölsäure, etwa 99% (Sigma, Best.-Nr. 00750)

Lösungen:

Gummi arabicum-Lösung

50 g Gummi arabicum und etwa 450 ml Aqua bidest. gut mischen und auf 500 ml auffüllen.
Überstand bei +4° C aufbewahren.

Olivensemulsion

4 Teile 10%iges Gummi arabicum und 1 Teil Olivenöl mischen. Etwa 5 ml n NaOH zugeben und homogenisieren.
Danach das pH der Substratlösung mit n HCL auf pH 9 einstellen.

Im Kühlschrank aufbewahren.

Na-Glykocholatlösung, 75 mM

1,87 g Glykocholsäure in 3,8 ml n NaOH und 40 ml Aqua bidest. lösen. PH-Wert auf pH 8,6 einstellen, mit bidest. Wasser auf 50 ml auffüllen und bei +2° C aufbewahren.

Durchführung:

Im 25ml-Becherglas werden auf 25 Grad temperiert:

10 ml Olivensemulsion,

3,9 ml Aqua bidest.,

0,1 ml 0,75 molare Glykocholatlösung

und 1 ml Serum.

Dieser Testansatz wird auf pH 8,6 eingestellt. Die pH-Stat-Titration mit 0,01 normaler NaOH mit der Autobürette (Firma Radiometer, Kopenhagen) schließt sich unmittelbar daran an.

Ein Laugenverbrauch, der bei konstanter Papiergeschwindigkeit von 1 cm/min. einen 1 mm Anstieg des Schreibers/min. bewirkt, entspricht 10 U-Lipase/1 inaktiviertem Plasma. Die eigentliche PHLA ergibt sich nach Abzug der jeweiligen basalen Aktivität von der Lipaseaktivität 10 Minuten nach Heparininjektion.

Kritik:

Olivenöl sollte zur Bestimmung der Lipaseaktivität nur so lange verwendet werden, bis eine chemisch einheitliche Substanz gefunden wird, die mit ausreichender Geschwindigkeit und gleicher Spezifität gespalten werden kann.

Zu 3.:

Bestimmung der Triglyzeride

Die Triglyzeride wurden nach der von EGGSTEIN und KREUTZ (18) entwickelten und von SCHMIDT und VAN DAHL (70) modifizierten enzymatischen Methode bestimmt.

Prinzip:

Die Triglyzeride werden enzymatisch über ihren Glyzerin-gehalt bestimmt. In der durch Glyzerokinase (GK) katalysierten Reaktion wird das nach der Verseifung entstandene Glyzerin durch Adenosin-5-triphosphat (ATP) zu Glyzerin-1-phosphat phosphoryliert.

Glyzerin + ATP $\xrightarrow{\text{GK}}$ Glyzerin-1-phosphat + ADP.

Das entstandene Adenosin-5-diphosphat (ADP) wird mit

Hilfe der Pyruvat-Kinase (PK) durch Phosphoenol-Pyruvat (PEP) unter Bildung von Pyruvat wieder in ATP übergeführt.



Durch reduziertes Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NADH) wird Pyruvat mittels Lactat-dehydrogenase (LDH) zu Lactat hydriert, wobei NADH zu Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NAD) oxydiert wird.



Die während der Reaktion verbrauchte NADH - Menge ist der Glyzerin - Menge äquivalent.

Für die quantitative Analyse wurde die von der Firma Boehringer entwickelte Biochemica - Test - Combination "Neutralfett und Glyzerin" verwendet.

Reagenzien:

Arbeitslösung I:	0,1 M Triäthanolaminpuffer, pH 7,6 4 mM Magnesiumsulfat
Arbeitslösung II:	6 mM NADH 33 mM ATP 11 mM PEP
Arbeitslösung III:	LDH $\geq$ 800 U/ml PK $\geq$ 130 U/ml
Arbeitslösung IV:	GK $\geq$ 150 U/ml
Äthanolische Kalilauge	ca. 0,5 N
Magnesiumsulfat-Lösung	ca. 0,15 M

Durchführung:

Zur Verseifung wird in ein Zentrifugenglas jeweils 0,2 ml Plasma und 0,5 ml äthanolische Kalilauge pipettiert und anschließend gemischt. Man verschließt das Zentrifugenglas mit Paraffinfilm und läßt es 30 min. bei 70°C im Wasserbad stehen. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wird jeweils 1 ml Magnesiumsulfat-Lösung zugefügt, gut gemischt und anschließend 10 min. bei 4000 U/min. zentrifugiert.

0,5 ml des klaren Überstandes gibt man in eine Küvette zusammen mit einem Reaktionsgemisch, bestehend aus 2,5 ml Arbeitslösung I, 0,1 ml Arbeitslösung II und 0,02 ml Arbeitslösung III. Es folgt Mischen und 10 min. Stehenlassen bei Zimmertemperatur. Danach wird bei einer Wellenlänge von 366 nm die Extinktion E_1 bestimmt. Anschließend gibt man 0,02 ml der Arbeitslösung IV in die Küvette und bestimmt 10 min. nach dem Mischen die Extinktion E_2 .

Durch Subtraktion erhält man aus den Extinktionen E_1 und E_2 die Extinktionsdifferenz:

$$E_{\text{Probe}} = E_1 - E_2$$

Von der Extinktionsdifferenz der Probe wird die Extinktionsdifferenz des Leerwertes subtrahiert:

$$\Delta E = \Delta E_{\text{Probe}} - \Delta E_{\text{Leerwert}}$$

Berechnung:

Zunächst wird aus der Extinktionsdifferenz ΔE die Konzentration (c) des Gesamtglyzerins im Serum berechnet:

$$c = 149 \times E \text{ (mg/100 ml)}$$

Nach Abzug des quantitativ bestimmten freien Glyzerins erhält man das Glyzerid-Glyzerin:

$$\text{mg Gesamt-Glyzerin/100 ml} - \text{mg freies Glyzerin/100 ml} = \text{mg Glyzerid-Glyzerin/100 ml}$$

Das Neutralfett wird über seinen Glyzerinanteil berechnet. Das mittlere Molekulargewicht der Triglyzeride beträgt 885 g/Mol, das des freien Glyzerins 92,1 g/Mol. Daher beträgt das Verhältnis von Triglyzeriden zu Glyzerin

$$\frac{885}{92,1} = 9,61$$

Damit ergibt sich für die Triglyzeride im Serum eine Konzentration (c) von:

$$c = 9,61 \times \text{Glyzerid} - \text{Glyzerin}$$

Kritik:

Das in der Arbeitslösung II enthaltene ATP kann sich durch lange und unsachgemäße Lagerung zersetzen, wodurch ein zusätzlicher NADH - Verbrauch entsteht. Für die Glyzerinbestimmung kann das bedeuten, daß die Reaktion vorzeitig zum Stillstand kommt und eine zu niedrige Glyzerinkonzentration gemessen wird.

III STATISTIK

Für die freien Fettsäuren und den Anstiegen der freien Fettsäuren nach Heparin-gabe wurden die Mittelwerte, die Streuung der Einzelwerte und die Streuung der Mittelwerte berechnet.

Die Berechnung der Mittelwerte erfolgte nach der Formel:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Die Streuung der Einzelwerte wurde nach der Formel

$$Se = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (\bar{x} - x_i)^2}{n - 1}}$$

berechnet.

Die Streuung der Mittelwerte ergibt sich aus der Formel:

$$Sm = \frac{Se}{\sqrt{n}}$$

Für die Berechnung der statistischen Signifikanz beim Vergleich der Mittelwerte diente der t-Test für abhängige Stichproben. Zu jedem zusammengehörigen Meßpaar wird die Differenz gebildet. Danach wird die Prüfgröße t nach der Formel

$$t = \frac{\sum d}{\sqrt{\frac{n \cdot \sum d^2 - (\sum d)^2}{n - 1}}}$$

errechnet.

Dabei ist n die Anzahl der Meßwertpaare aus beiden Stichproben. Aus der Größe t und der Anzahl von $\frac{n_1 + n_2 - 2}{2}$ Freiheitsgraden läßt sich die Irrtumswahrscheinlichkeit dafür berechnen, daß die beiden Stichproben aus verschiedenen Grundeinheiten stammen (82). Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha \leq 5\%$ kann man von signifikanten Unterschieden sprechen.

IV ERGEBNISSE

A Freie Fettsäuren

1. Alkoholgruppen

Zum Zeitpunkt 15 Minuten nach Trinkbeginn wurde eine mittlere Fettsäurekonzentration von 1,124 mVal/l ermittelt.

Nach Heparingabe folgte ein Anstieg auf eine mittlere Konzentration von 1,837 mVal/l, somit ein Anstieg von 0,713 mVal/l = 63%.

Nach einer Stunde zeigte sich eine mittlere Konzentration von 0,787 mVal/l.

Postheparin 1,938 mVal/l. Der Anstieg betrug 1,151 mVal/l oder 146 %.

Nach fünf Stunden betrug die mittlere Fettsäurekonzentration 0,709 mVal/l, nach Heparininjektion 2,463 mVal/l.

Der Anstieg betrug 1,754 mVal/l = 247 %.

Die Fettsäurekonzentration war beim 15-Minuten - Wert am höchsten. Nach einer und nach fünf Stunden sank sie jeweils ab. Umgekehrt verhielten sich die Konzentrationsanstiege nach Heparinverabreichung.

Der Anstieg der freien Fettsäuren nach Heparingsgabe war 15 Minuten nach Trinkbeginn signifikant niedriger als zu allen anderen Zeitpunkten.

Eine Stunde nach Trinkbeginn war der Anstieg signifikant höher als zu den beiden vorangegangenen Zeitpunkten, aber signifikant niedriger als der folgende Konzentrationsanstieg.

Fünf Stunden nach Trinkbeginn lag der Anstieg signifikant höher als zu den vorangegangenen Zeitpunkten.

2. Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe konnte zwischen den Fettsäureanstiegen vor und nach Heparingsgabe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Als Nüchternwert wurde eine mittlere Fettsäurekonzentration von 0,705 mVal/l ermittelt.

Nach Heparininjektion stieg diese Konzentration auf 1,055, ein Anstieg um 0,350 mVal/l oder 49%.

Eine Stunde nach Trinkbeginn konnte eine mittlere Fettsäurekonzentration von 0,613 mVal/l bestimmt werden, nach Heparingsgabe 0,995 mVal/l, eine Steigerung um 62 %, entsprechend 0,382 mVal/l.

Zum Zeitpunkt 5 betrug die mittlere Konzentration 0,623 mVal/l.

Es folgte ein Anstieg von 0,327 mVal/l (84 %) auf 1,150 mVal/l.

3. Vergleich beider Gruppen

Vergleicht man beide Gruppen miteinander, so stellt man fest, daß die Anstiege der Fettsäurekonzentrationen nach Heparininjektionen in der Alkoholgruppe wesentlich eindrucksvoller ausfallen.

B PHLA

Die PHLA wurde nüchtern 15 Minuten, 1 Stunde und 5 Std. nach Trinkbeginn von Alkohol, beziehungsweise Mineralwasser bestimmt. Sie änderte sich während der Alkoholbelastung gegenüber dem Ausgangswert, sowie gegenüber der Kontrollserie nicht signifikant.

Die erhöhte basale Aktivität 15 Minuten nach Trinkbeginn muß auf die vorausgegangene Heparininjektion zurückgeführt werden, die nur etwa 30 Minuten zurücklag und noch nachwirken konnte.

C Triglyzeride

Die Triglyzeride wurden bei der Alkoholgruppe zu allen fünf Zeitpunkten (1- nüchtern, 2- nach 15 Minuten, 3- nach 30 Minuten, 4- nach 1 Stunde, 5- nach 5 Stunden) bestimmt.

Zum Zeitpunkt 1 wurde die mittlere Konzentration mit 113,7 mg % ermittelt. 15 Minuten nach Trinkbeginn stieg sie auf 129,8 mg % an. Der niedrigste Wert wurde zum Zeitpunkt 3 gemessen: 106,2 mg %.

Der Einstundenwert betrug 115,8 mg % und stieg zum höchsten Konzentrationswert nach fünf Stunden zum Zeitpunkt 5 an mit gemessenem Mittelwert: 135,1 mg %.

In der vorliegenden Untersuchung wurde keine signifikante Steigerung des Triglyzeridspiegels unter Äthanolbelastung gefunden, was sich dadurch erklärt, daß die unter Heparineinwirkung gesteigerte PHLA eine wiederholte Senkung des Triglyzeridspiegels verursacht hat.

Mittelwerte und Streuung der Einzelwerte der
FFS - Konzentrationen (m Val/l)

Zeit	Mittelwert		Streuung (n=20)	
N (1)	0,705		$\pm 0,3877$	
N+10' (1H)	1,055		$\pm 0,3332$	
Trinkbeginn	Alkoholgruppe(n=15) Mittelwert Streuung		Kontrollgruppe(n=5) Mittelwert Streuung	
15' (2)	1,124	$\pm 0,5351$	-	-
15'+10' (2H)	1,837	$\pm 0,6728$	-	-
1 h (4)	0,787	$\pm 0,3074$	0,613	$\pm 0,2040$
1h+10' (4H)	1,938	$\pm 0,8292$	0,995	$\pm 0,1139$
5 h (5)	0,709	$\pm 0,2498$	0,623	$\pm 0,1631$
5h+10' (5H)	2,463	$\pm 1,3804$	1,150	$\pm 0,3413$

Mittelwerte und Streuung der Einzelwerte des Anstiegs
der FFS nach Heparingabe (m Val/l)

Zeit	Mittelwert		Streuung (n=20)	
N (1H-1)	0,350		$\pm 0,0594$	
Trinkbeginn	Alkoholgruppe(n=15) Mittelwert Streuung		Kontrollgruppe(n=5) Mittelwert Streuung	
15' (2H-2)	0,713 ^a	$\pm 0,4666$	-	-
1 h (4H-4)	1,151 ^a	$\pm 0,6905$	0,382	$\pm 0,1330$
5 h (5H-5)	1,754 ^a	$\pm 1,2848$	0,527	$\pm 0,2575$

a : $p < 0,05$ (t-Test)

Mittelwerte und Streuung der Einzelwerte der
Serumlipaseaktivität (U/l)

Äthanolgruppe (n=10)	basale Aktivität	Postheparin- aktivität	PHLA ^b
Nüchtern	134,3 ± 121,4	468,0 ± 116,8	333,7
15' nach Trinkbeginn	222,0 ± 111,5 ^a	495,6 ± 179,9	276,6
1 h nach Trinkbeginn	135,0 ± 96,2	424,5 ± 203,9	289,5
5 h nach Trinkbeginn	112,2 ± 103,2	454,0 ± 269,3	341,8

Kontrollgruppe

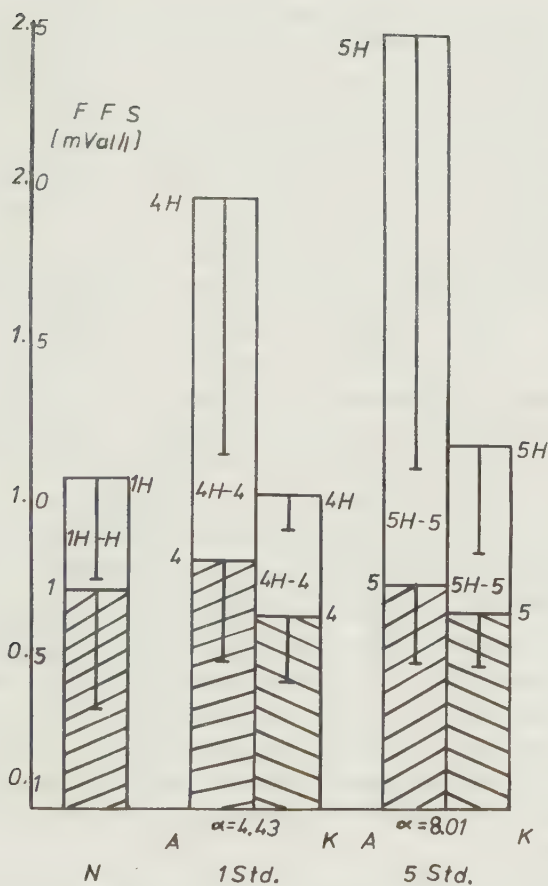
Nüchtern	116,3 ± 89,7	398,4 ± 140,2	282,1
15' nach Trinkbeginn	126,1 ± 104,0	434,6 ± 129,7	308,5
1 h nach Trinkbeginn	129,5 ± 97,3	451,0 ± 162,3	321,5
5 h nach Trinkbeginn	111,8 ± 90,1	417,1 ± 177,0	305,3

a : p < 0,05 (t-Test)

b : Normalwertangaben nach FRITSCH und RICK (24)
200 - 530 U/l

Mittelwerte und Streuung der Einzelwerte der
Triglyzeridkonzentrationen bei der Alkoholgruppe
(n = 10) (mg %)

Zeitpunkt	Mittelwert	Streuung
N	113,7	± 64,79
15'	129,8	± 66,47
30'	106,2	± 56,43
1 h	115,8	± 45,93
5 h	135,1	± 58,41



Vergleich der FFS - Konzentrationen vor und nach Heparininjektion in der Alkoholgruppe (A) und der Kontrollgruppe (K).

V DISKUSSION

Bei der Alkoholgruppe fand sich nach intravenöser Heparin-gabe eine starke Erhöhung der freien Fettsäuren im Plasma. Dabei zeigte sich der von SCHNEIDER (71) beobachtete biphasische Kurvenverlauf der freien Fettsäuren mit einer initialen Senkung 15 Minuten nach Trinkbeginn nicht, weil der Heparineinfluß der Nüchterninjektion zu diesem Zeitpunkt noch anhielt.

Die Ursache für die Erhöhung der freien Fettsäuren kann entweder in einem Anstieg der LPL (Lipoprotein-Lipase) liegen, wenn man annimmt, daß nicht alle Fettsäuren, die entstehen, sofort in die Gewebe abtransportiert werden. Andererseits könnte bei gleichbleibender LPL eine Verminderung des Abflusses in die Peripherie zu einer Erhöhung der freien Fettsäuren im Plasma führen. Tatsächlich wurde auch herausgefunden, daß die PHLA während der Entwicklung der akuten äthanolinduzierten Hyperlipoproteinämie bei stoffwechselgesunden, fastenden Probanden unverändert blieb.

Das bedeutet, daß die LPL nach Heparin-gabe unter Alkoholbelastung in gleichem Maße ansteigt, wie unter Nüchternbedingungen. Daraus könnte man schließen, daß die stark erhöhten freien Fettsäuren in der Alkoholgruppe durch eine äthanolbedingte Blockade des Abtransportes der freien Fettsäuren in das Fettgewebe verursacht werden.

Bisher wurden als Ursache für die Serumlipidveränderungen bei Alkoholeinwirkung folgende Reaktionen diskutiert:

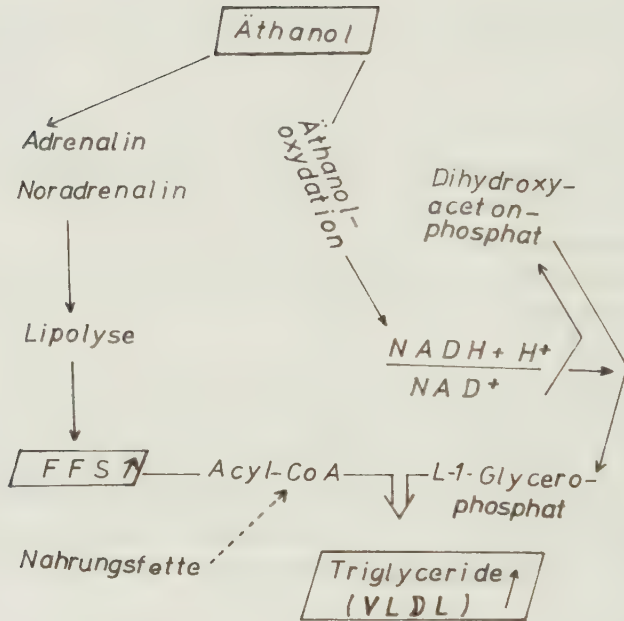
1. eine vermehrte Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe, wobei als Ursache eine durch

Äthanol bewirkte Steigerung von Catecholaminen im Serum angenommen wird (11, 19).

2. eine Verminderung der oxidativen Utilisation von Fettsäuren in vivo und in vitro (5, 17, 47, 48, 49, 61, 62, 85).
3. eine vermehrte Lipoproteinsynthese und -sekretion der Leber (4).
4. eine Steigerung der Fettsäuresynthese in der Leber (30,46,49) durch den vermehrten Anfall von Acetyl-CoA und Wasserstoff als Folge des Alkoholabbaues (26,49,57,58).

Seit den Untersuchungen von LYNEN et al. (51) ist jedoch bekannt, daß langkettige Fettsäuren in vitro und in vivo die Fettsäurebildung aus Acetyl-CoA hemmen.

Daraus läßt sich folgern, daß einer hepatischen Steigerung der Fettsäuresynthese während aktueller Äthanolbelastung keine ausschlaggebende Bedeutung in der Genese einer akuten Äthanolinduzierten Hyperlipoproteinämie oder für die Zunahme des Triglyzeridgehaltes in der Leber beizumessen ist (37).



Summarische Darstellung der zur akuten äthanolinduzierten Hyperlipoproteinämie führenden Stoffwechselveränderungen in Leber, Fettgewebe und Plasma (37).

In der Kontrollgruppe bewirkte die Heparininjektion ebenfalls eine Erhöhung der Fettsäurekonzentration, die aber bei weitem nicht so ausgeprägt war wie bei der Alkoholgruppe.

Die Wirkung von Heparin besteht unter anderem in der Freisetzung der LPL (56).

Im Plasma des Menschen findet man normalerweise nur sehr geringe LPL - Konzentrationen. Nach intravenöser Injektion von Heparin wurde eine 100fache höhere Aktivität der LPL als im Nüchternzustand gemessen (8) !

Bei BARAONA (3) stieg nach Injektion von 100 IE Heparin/kg Körpergewicht die LPL - Aktivität in den ersten 5 Minuten sehr schnell an, dann etwas langsamer bis zu einer maximalen Aktivität nach 20 - 40 Minuten.

Der Nettoanstieg der Aktivität betrug nach 5 Minuten $60 \mu\text{Mol/l/min.}$ und bis zur 20. Minute $10 - 20 \mu\text{Mol/l/min.}$

Diese Änderung könnte durch das Vorhandensein verschiedener Enzym pools erklärt werden. Ein Pool spricht schnell auf das injizierte Heparin an. Er könnte an der Lumenoberfläche der Kapillarendothelien lokalisiert sein, während der andere extravaskulär gelegen sein könnte (67).

Verschiedene Studien (25,42,43,) weisen darauf hin, daß Heparin als Cofaktor oder prosthetische Gruppe für die LPL fungiert. Andererseits beobachtete BROWN (12), daß eine Heparinzugabe zu menschlichem Postheparinserum die Enzymaktivität hemmte. CROSS und MENG zeigten, daß optimale Freisetzung von LPL durch Heparin abhängig ist von der Anwesenheit von Serum (16). IVERIUS stellte fest, daß Heparin die LPL - Aktivität nur unter suboptimalen Bedingungen zu steigern vermag und zog daraus den Schluß, daß Heparin das Enzym eher stabilisiert, als stimuliert (31).

Neben LPL setzt Heparin wenigstens noch drei andere Enzyme frei:

Monoglyzeridase (6,77), Phospholipase (80) und unspezifische Esterase (6,77).

Die LPL wird wahrscheinlich, wie Tierversuche mit Ratten zeigten, im Fettgewebe synthetisiert und dann zu den Kapillarendothelien transportiert, wo sie sich an der Lumenoberfläche festsetzt. Ein ähnlicher Vorgang wurde für Myocard-LPL-Aktivität angenommen (9,10,67). Große Variationen der regionalen Verteilung wurden beschrieben (53).

In Tierstudien wurde ein reziprokes Verhältnis zwischen LPL - Aktivität im Herzmuskel und Fettgewebe festgestellt (66). Die genaue Form der zirkulierenden LPL ist noch unbekannt. Nach BOBERG (7) könnte das Enzym aus einem Komplex von Apoenzymen, Heparin und einer Serumkomponente bestehen.

Die Wirkung der Postheparin-LPL besteht in einer Hydrolyse von Triglyzeriden langkettiger Fettsäuren, wobei mit Triolein als Substrat folgende Produkte isoliert wurden:

Monoglyzeride, Diglyzeride, Glycerin und freie Fettsäuren (24).

Außerdem wird die Aufnahme von Chylomikronen durch das extrahepatische Gewebe gefördert (74).

Die Aktivität der LPL wird, wie oben beschrieben, durch Heparin erheblich gesteigert. Ein ähnlicher Effekt wird durch Insulin erzielt (56). Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist die LPL im Plasma deshalb erniedrigt (8).

Auch durch Diät kann die LPL - Aktivität beeinflusst werden. FREDRICKSON und KUO fanden nach kohlehydratreicher Diät eine niedrigere LPL - Aktivität, nach Heparinjektion, als unter Normalkost (22,45).

Nach einer fettreichen Mahlzeit steigt die Enzymaktivität im Plasma an (8).

Fastende Tiere haben eine hohe LPL - Aktivität im Herzmuskel (29,38,86) und eine niedrigere im Fettgewebe (15). Es wurde auch gezeigt, daß die LPL - Aktivität im menschlichen Fettgewebe während des Fastens abnimmt (60). Der Abbau, beziehungsweise die Entfernung des Enzyms aus dem Plasma dürfte vorwiegend in der Leber stattfinden (8).

Den ersten experimentellen Beweis, daß die Leber der Ort der Inaktivierung der LPL ist, wurde von JEFFRIES und SPITZER u.SPITZER (32,78) erbracht.

Wahrscheinlich erfolgt zunächst eine Dissoziation des Heparin-Apoenzym-Komplexes mit der Zerstörung des Heparins. Danach soll das Apoenzym beseitigt werden (54).

Die bei der Alkoholgruppe gefundenen hohen Fettsäurekonzentrationen, nach Heparin-gabe, beruhen wahrscheinlich auf folgendem Mechanismus:

Auf Grund einer Catecholaminfreisetzung bewirkt Alkohol eine Steigerung der peripheren Lipolyse. Freie Fettsäuren strömen in großem Maße aus dem Fettgewebe in die Blutbahn. Dadurch sinkt die Triglyzeridkonzentration im Fettgewebe.

Gleichzeitig bewirkt der Alkohol eine Blockierung des Fettsäuretransportes in die Gewebe. Hierzu kommt die Heparinwirkung, nämlich die Steigerung der PHLA.

Dadurch entstehen vermehrt freie Fettsäuren, die wegen des Blocks nicht in das Fettgewebe abtransportiert werden können.

Bei der Kontrollgruppe dagegen können die entstandenen Fettsäuren in das Fettgewebe abfließen, wo sie zu Triglyzeriden synthetisiert werden.

Während hier also nur relativ kleine Mengen die Leber erreichen, ist in der Alkoholgruppe der Zustrom von Fettsäuren in die Leber sehr groß. So entsteht die vermehrte Bildung von Triglyzeriden und VLDL (71).

Verschiedene Untersucher fanden unter Äthanolbelastung eine signifikante Steigerung des Triglyzeridspiegels (35,36,71).

Die Triglyzeride im Serum sind hauptsächlich Bestandteil der Chylomikronen und der Prae- β -Lipoproteide. Letztere werden in erster Linie in der Leber gebildet. Die Chylomikronen stammen aus der Nahrung (1).

SCHNEIDER (71) fand bei Äthanolbelastung unter 12 bis 14-stündiger Nahrungskarenz eine hochsignifikante Steigerung des Triglyzeridspiegels. Dabei muß es sich um Triglyzeride aus den in der Leber gebildeten Lipoproteinen handeln. Dabei könnte die Erhöhung auf einem vermehrten Ausstoß aus der Leber oder einer verminderten Aufnahme im peripheren Gewebe beruhen.

JONES (35) und LOSOWSKY (50) hielten die Erniedrigung der Aktivität der Serum-LPL für einen Faktor in der Entstehung der alkoholbedingten Hyperlipämie.

Diese Annahme wird durch die Untersuchungsergebnisse von ALBRINK (2) und KESSLER (39) gestützt, die bei Pankreatitiden nach Alkoholabusus eine Erniedrigung der LPL - Aktivität nachwiesen.

Bei gesunden Versuchspersonen konnte keine Äthanolbedingte Verminderung der LPL - Aktivität nachgewiesen werden. Sie blieb vielmehr gleich.

Das nicht seltene klinische Bild der Fettinfiltration der Leber läßt ebenfalls auf eine, zumindest zusätzlich gesteigerte Triglyzeridsynthese schließen.

Zum gleichen Ergebnis kam BARAONA (3), der Ratten einer längerdauernden Äthanolfütterung unterzog und trotz einer Blockierung des Lipoprotein- und Chylomikronenabflusses durch Triton, dennoch die übliche und erwartete Wirkung auf die Serumlipide erzielte.

Zu der Erkenntnis, daß unter Äthanoleinwirkung eine vermehrte VLDL-Synthese stattfindet, kam man auch bei vielen anderen Untersuchungen (4,21,33,34).

Die Äthanoleinwirkung verursacht einen stärkeren Einbau von Fettsäuren in Triglyzeride als in Phosphatide (68,81).

JOHNSON sieht eine Folge der Äthanoloxidation in der Leber darin, daß eine Verlagerung des Plasmafettsäuremetabolismus in der Leberzelle von Oxidation zur Veresterung stattfindet. Daher werden die freien Fettsäuren des Plasmas vor allem in Lebertriglyzeride eingebaut. Die Triglyzeridsynthese in der Leber wird vom Fettsäureangebot geregelt (34).

SCHNEIDER (71) beobachtete bei Alkoholbelastung fünfzehn Minuten nach Trinkbeginn einen Abfall des Spiegels freier Fettsäuren im Plasma und im weiteren Verlauf einen Wiederanstieg.

Die initiale Senkung wurde auf den Effekt zurückgeführt, daß die Leber nach Äthanolzufuhr vermehrt Plasma-FFS bevorzugt in Triglyzeride einbaut (34,68,81).

Durch die verstärkte Ausschöpfung fällt der FFS-Spiegel im Plasma ab. Der sekundäre Anstieg der Fettsäuren läßt sich durch die Adrenalinlipolyse erklären.

Bekanntlich bewirkt Äthanol eine erhöhte Freisetzung von Katecholaminen (37,76).

Adrenalin führt zu einer gesteigerten Lipolyse im Fettgewebe. Das zeigten bereits die Untersuchungen von GORDON (27) und WHITE (83).

SHAFRIR (76) konnte bei Hunden eine adrenalininduzierte Hyperlipidämie durch Nebennierenentfernung und Hypophysectomie hemmen.

RIZACK klärte den genauen Mechanismus der Adrenalineinwirkung auf (64,65).

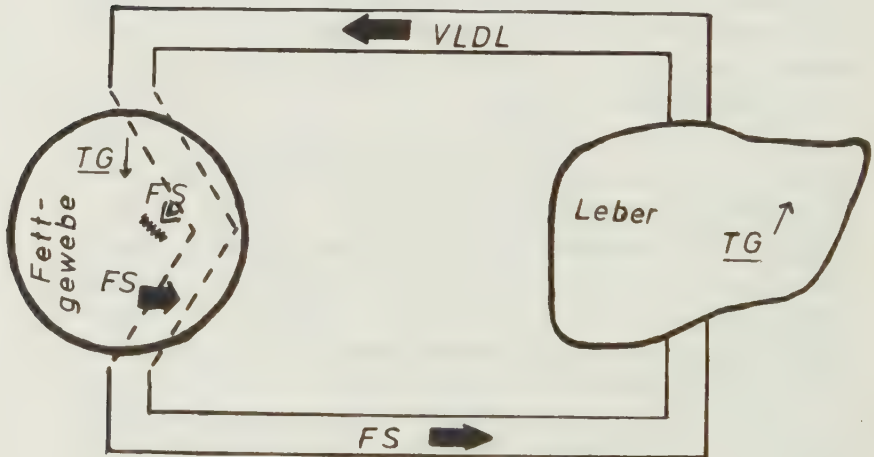
Adrenalin aktiviert die Cyclase, die zur Bildung von zyklischen 3,5-AMP aus ATP erforderlich ist. Durch das 3,5-AMP wird die Triglyzeridlipase im peripheren Fettgewebe aktiviert.

Allerdings ist die Adrenalin-Lipolyse ein zeitlich begrenzter Prozeß und liefert nicht über Stunden Fettsäuren. Es wäre möglich, daß die VLDL-Triglyzeridfettsäuren trotz maximalem VLDL-Abbaues nicht im Gewebe

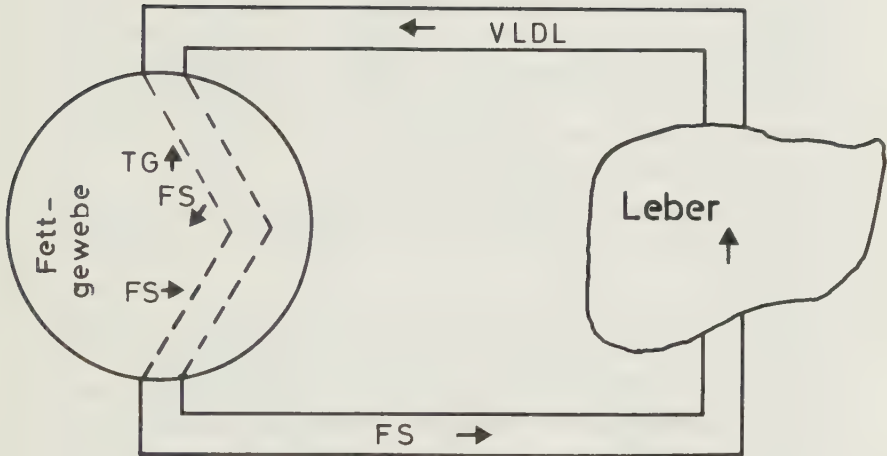
im üblichen Umfang utilized werden können und daher vermehrt in die Leber rezyklieren.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe kam es in der Alkoholgruppe bei unveränderter PHLA und nicht wesentlich erhöhten VLDL-Triglyzeriden als Substrat zu deutlich höheren Fettsäureanstiegen. Das bedeutet, daß der Abstrom in die erfaßten Gewebe (bei intravenöser Blutabnahme - Fettgewebe und Muskeln) vermindert ist.

Da Muskelgewebe keine ADH besitzt, und da körperliche Belastung nicht erfolgte, ist die Ursache des reduzierten Abstromes im Fettgewebe zu suchen.



Alkoholgruppe: recycling



Kontrollgruppe

Durch die blockierte Aufnahme der Fettsäuren in das Fettgewebe kommt es zu einer Zunahme des Fettsäurestromes in die Leber. Dieses verstärkte recycling von Fettsäuren unterhält die VLDL-Überproduktion.

BARAONA und LIEBER beschrieben bei Ratten unter chronischer Alkoholfütterung einen normalen Chylomikronenabbau mit gesteigertem Einbau der Chylomikronenfettsäuren in VLDL (3).

Diese Beobachtung entspricht unserem Modell.

Während bei BARAONA postprandial bei Ratten das recycling Chylomikronenfettsäuren $\rightarrow$ VLDL stattfand, kam es in unserem Versuch bei Menschen unter Nüchternbedingungen zum recycling VLDL-Fettsäuren $\rightarrow$ VLDL.

BARAONA und LIEBER gaben den erwähnten Ratten markierte Fettsäuren, die sie, trotz Verdünnung durch das Fett, das in der Leber angesammelt wurde, nach kurzer Zeit in erstaunlich hohem Maße in den Lebertriglyzeriden und Serumlipiden wiederfanden.

Diese Tatsache deckt sich mit der Annahme, daß es in der Leber wenigstens zwei Triglyzeridpools geben müsse (28,55,84):

Einen Pool mit schneller Umsatzgeschwindigkeit und einen Speicherpool mit langsamer Umsatzgeschwindigkeit, in dem nur ein Bruchteil der aufgenommenen Fettsäuren gefunden wurde. Die Triglyzeride dieses Pools scheinen nicht direkt mobilisierbar und von der oxidativen Utilisation der Fettsäuren abhängig zu sein (13).

In dem Pool mit dem schnellen Stoffwechsel fanden sich, im Vergleich zur Kontrollgruppe, sehr viel mehr markierte Fettsäuren. Dieser Pool steht im Austausch mit den Plasmatriglyzeriden.

Neu in der Lebersynthetisierte Lipide werden aus diesem Pool als VLDL in das Plasma abgegeben (28,55,84). Sie nehmen an dem recycling teil.

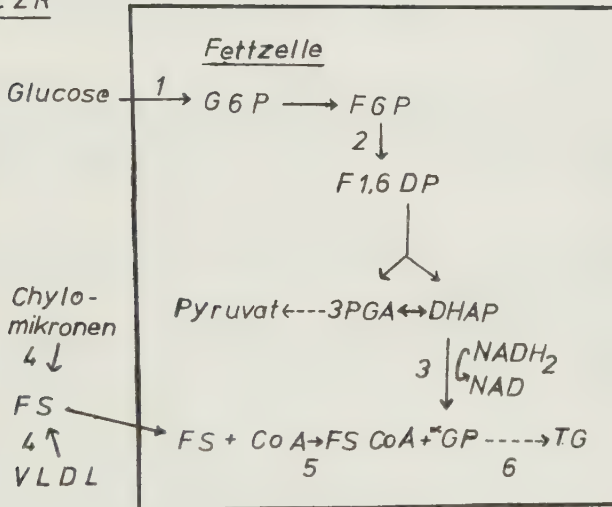
Die Möglichkeit, daß eine Blockierung der Fettsäureaufnahme in das Fettgewebe eine Hyperlipidämie mitverursachen könnte, wurde von CARLSON (14) erwogen.

Er beschrieb einen Fall massiver Chylomikronämie mit sehr hohem Plasmatriglyzeridspiegel bei normaler LLA.

Da hier die Ursache der Hyperlipidämie nicht in einer verminderten LLA gefunden werden konnte, untersuchte er die Bedeutung der Fähigkeit des Fettgewebes, Fettsäuren aufzunehmen, die von Plasmatriglyzeriden durch LLA abgespalten worden waren.

Er nannte diesen Mechanismus FIAT, d.h.:
fatty acids into adipose tissue.

EZR



Schema der Triglyzeridentfernung aus dem Blut

1. Membrantransport, Hexokinase
2. Phosphofruktokinase
3. Glyzerophosphat Dehydrogenase
4. Lipoproteinlipase
5. Fettsäureaktivierung
6. Triglyzeridsynthese

Während der Patient stark lipämisch war, konnte eine erniedrigte FIAT festgestellt werden, die sich aber in dem Maße normalisierte, in dem der Plasmatriglyzeridspiegel (unter Nikotinsäurebehandlung) sank.

Der Vergleich von Kontrollgruppen mit normalen und erhöhten Triglyzeridkonzentrationen im Plasma ergab für die Gruppe mit erhöhten Triglyzeridwerten eine niedrigere FIAT.

Offenbar verursacht die Beeinträchtigung der FIAT, nach Hydrolyse der Plasmatriglyzeride durch LLA, eine verlangsamte Aufnahme der Plasmatriglyzeride in das Fettgewebe.

CARLSON sieht die Ursache des Defektes in der Hypertriglyzeridämie, da sich die FIAT bei erfolgreicher Behandlung normalisiert.

Die Ursache der über Stunden anhaltenden Erhöhung der freien Fettsäuren während der Alkoholaufnahme könnte auch auf diesen Mechanismus zurückzuführen sein.

Die Äthanolinduzierte Hyperlipidämie bewirkt eine Herabsetzung der FIAT. Dadurch werden weniger Fettsäuren in das Fettgewebe aufgenommen und rezyklieren in die Leber.

VI ZUSAMMENFASSUNG

1. Unter Äthanolbelastung wurde gesunden Versuchspersonen im Alter von 20 - 30 Jahren zu verschiedenen Zeitpunkten Heparin injiziert und die PHLA, die freien Fettsäuren und die Triglyzeride bestimmt. Eine Kontrollgruppe nahm statt Alkohol Mineralwasser zu sich.

2. Bei der Alkoholgruppe konnte eine signifikante Steigerung der Fettsäurekonzentration eine, beziehungsweise fünf Stunden nach Trinkbeginn festgestellt werden. Ebenso stiegen die Konzentrationen der freien Fettsäuren nach Heparingabe signifikant an.

Bei der Kontrollgruppe dagegen wurde während der ganzen Versuchsdauer lediglich nach den Heparininjektionen ein gewisser Anstieg der Fettsäurekonzentrationen gefunden.

3. Die PHLA zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Alkoholgruppe und der Kontrollgruppe. Eine deutliche Steigerung der Triglyzeride unter Alkoholbelastung wurde nicht gefunden, da die unter Heparineinwirkung gesteigerte PHLA eine sich wiederholende Senkung des Triglyzeridspiegels verursachte.

4. Das Verhalten der VLDL unter Äthanolbelastung wird diskutiert. Es wird eine Blockierung des Aufnahmemechanismus von Fettsäuren in das Fettgewebe angenommen, die durch den Alkohol oder die Äthanolbedingte Hyperlipidämie verursacht wird.

VII LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBRINK, M.J. Triglycerides, lipoproteins and coronary artery disease
Arch. Int. Med. 109, 345 (1962)
2. ALBRINK, M.J. Lactescence of serum following episodes of acute alcoholism and its probable relationship to acute pancreatitis
KLATSKIN, G. Am. J. Med. 23, 26 (1957)
3. BARAONA, E. Effects of chronic ethanol feeding on serum lipoprotein metabolism in the rat
LIEBER, C.S. J. Clin. Invest. 49, 769 (1970)
4. BARAONA, E. Pathogenesis of postprandial hyperlipemia in rats fed ethanol-containing diets
PIROLA, R.C. J. Clin. Invest. 52, 296 (1973)
LIEBER, C.S.
5. BARNES, E.W. Observations on the metabolism of alcohol in man
COOKE, N.J. Brit. J. Nutr. 19, 485 (1965)
KING, A.J.
PASSMORE, R.
6. BIALE, Y. Lipolytic activity toward tri- and monoglycerides in postheparin plasma
SHAFRIR, E. Clin. Chem. Acta 23, 413 (1969)
7. BOBERG, J. Heparin released blood plasma lipoprotein lipase activity in patients with hyperlipoproteinemia
Acta Med. Scand. 97, 191 (1972)
8. BOLZANO, K. Beeinflussung endogener und Postheparin-Lipoproteinlipase-Aktivität im Plasma
Klin. Wochenschr. 49, 473 (1972)
9. BORENSZTAJN, J. Effect of fasting on the clearing factor lipase (lipoproteinlipase) activity of fresh and defatted preparations of rat heart muscle
OTWAY, S. Lipid Res. 11, 102 (1970)
ROBINSON, D.S.
10. BORENSZTAJN, J. The effect of fasting on the utilization of chylomicron triglyceride fatty acids in relation to clearing factor lipase (lipoproteinlipase) releasable by heparin in the perfused rat heart
ROBINSON, D.S. Lipid Res. 11, 111 (1970)

11. BRODIE, B.B.
MAICKEL, R.P. Role of sympathetic nervous system in drug induced fatty livers
Ann. New York Acad. Sc. 104, 1049 (1963)
12. BROWN, R. K.
BOYLE, E.
ANFENSEN, C.B. A relation between non-esterified fatty acids in plasma and the metabolism of glucose
J. Biol. Chem. 204, 423 (1953)
13. BUSTOS, G.O. Studies on the production of fatty liver induced by ethanol
Ph. D. Thesis, University of Toronto, (1970)
14. CARLSON, L.A.
ERIKSSON, J.
WALLDIUS, G. A case of massive hypertriglyceridemia and impaired fatty acid incorporation into adipose tissue glycerids (FIAT), both corrected by nicotinic acid
Acta Med. Scand. 194, 363 (1973)
15. CHERKES, A.
GORDON, R.S. jr. The liberation of lipoprotein lipase by heparin from adipose tissue incubated in vitro
J. Lipid Res. 1, 97 (1959)
16. CRASS III, M.F.
MENG, H.C. Serum requirement for release of heparin-induced lipase from the perfused rat heart
Amer. J. Physiol. 206, 610 (1964)
17. DI LUZIO, N. R. Prevention of the acute ethanol-induced fatty liver by the simultaneous administration of antioxidants
Life Sciences 3, 113 (1964)
18. EGGSTEIN, M.
KREUTZ, F.H. Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe
Klin. Wschr. 44, 262 (1966)
19. FEIGELSON, E.
PFAFF, W.W.
KARMEN, A.
STEINBERG, D. The role of plasma free fatty acids in development of fatty liver
J. Clin. Invest. 40, 2171 (1961)

20. FEIGL, J. Neue Untersuchungen zur Chemie
des Blutes bei akuter Alkohol-
intoxikation und bei chronischem
Alkoholismus mit besonderer Be-
rücksichtigung der Fette und
Lipoide, Chemische Untersuchungen
zur Kenntnis der Entwicklung
und des Aufbaus von Lipämien V
Biochem. Zeitschr. 92, 282 (1918)

21. FEX, G. Role of uptake and oxidation of
OLIVECRONA, T. plasma free fatty acids by the li-
ver in the development of the etha-
nol-induced fatty liver
Acta Physiol. Scand. 75, 78 (1969)

22. FREDRICKSON, D.S. A system for phenotyping hyper-
LEES, R.S. lipoproteinemia
Circulation 31, 321 (1965)

23. FREDRICKSON, D.S. Fat transport in lipoproteins -
LEVY, R.S. an integrated approach to me-
LEES, R.S. chanismus and disorders (Con-
cluded)
New Engl. J. Med. 276, 273 (1967)

24. FRITSCH, W.P. Postheparinlipase in:
RICK, W. Methoden der enzymatischen
Analyse
Herausgeber: U. Bergmeyer
Weinheim, 1974, S. 854

25. GARTNER, S.L. Heparinactivation of soluble
VAHOUNY, G.V. heart lipoprotein lipase
Amer. J. Physiol. 211, 1063 (1966)

26. GORDON, E.R. The effect of chronic consumption
of ethanol on the redox state
of the rat liver
Canadian J. Biochem. 50, 949 (1972)

27. GORDON, R.S. jr. Unesterified fatty acids in
CHERKES, A. human plasma
J. Clin. Invest. 35, 206 (1957)

28. HAMILTON, R.L. Lipid transport in liver.
REGEN, D.M. 1. Electron microscopic identi-
GRAY, M.E. fication of very low density
LEQUIRE, V.S. lipoproteins in perfused rat liver
Lab. Invest. 16, 305 (1967)

29. HOLLENBERG, C.H. Effect of nutrition on activity
and release of lipase from rat
adipose tissue
Amer. J. Physiol. 197, 667 (1959)

30. ISSELBACHER, K.J. Relations between ethanol and liver metabolism
Alkohol und Leber, Internationales Symposium, Freiburg i. Br.
31. IVERIUS, P.H. Effects of heparin on lipoprotein lipase from bovine milk
J. Biol. Chem. 247, 6610(1972)
32. JEFFRIES, G. H. The sites at which plasma clearing activity is produced and destroyed in the rat
Quart. J. Exp. Physiol. Cog. Med. Sci. 39, 261 (1954)
33. JOHNSON, O. Influence of the blood ethanol concentration on the acute ethanol-induced liver triglyceride accumulation in rats
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 33, 207 (1974)
34. JOHNSON, O. Effect of ethanol^{on} utilisation of plasma free fatty acids for liver triacylglycerol synthesis and its relation to hepatic triacylglycerol accumulation in rats
HERNELL, O.
OLIVECRONA, T.
Lipids, 10, 755 (1975)
35. JONES, D.P. Low LPL activity as a factor in the pathogenesis of alcoholic hyperlipemia
LOSOWSKY, M.S.
J. Clin. Invest. 42,945 (1963)
36. JONES, D.P. Effects of ethanol on plasma lipids in man
LOSOWSKY, M.S.
DAVIDSON, C.S.
J. Lab. Clin. Med. 62, 675(1963)
37. KAFFARNIK, H. Die Äthanolinduzierte Hyperlipoproteinämie des stoffwechselgesunden Menschen
SCHNEIDER, J.
Klin. Wschr. 54, 747 (1976)
38. KESSLER, J.I. Effect of diabetes and insulin on the activity of myocardial and adipose tissue lipoproteinlipase of rats
J. Clin. Invest. 42, 362 (1963)
39. KESSLER, J.I. LPL inhibition in hyperlipemia of acute alcoholic pancreatitis
KNIFFEN, J.C.
JANOWITZ, H.D.
New Engl. J. Med. 269,943(1963)

40. KEUL, J.
LINNET, W.
ESCHENBRUCH, E. The photometric autotitration
of free fatty acids
Clin. Chem. u. Biochem. 6, 394 (1968)
41. KLINGMAN, G.J.
GODDALL, MC.C. Urinary epinephrine and levar-
terenol excretion during acute
sublethal alcohol intoxication
in dogs
J. Pharmacol. (Exp. Ther.)
121, 313 (1957)
- 42/43. KORN, E.D. Clearing factor, a heparin-
activated lipoprotein lipase
J. Biol. Chem. 215, 1u.15 (1955)
44. KUDZMA, D.J.
SCHONFELD, G. Alcoholic hyperlipidemia:
induction by alcohol but not
by carbohydrate
J. Lab. Clin. Med. 77, 384 (1971)
45. KUO, P.T.
BASSET, D.R.
DIGEORGE, A.M.
CARPENTER, G.G. Lipolytic activity of post-
heparin plasma in hyperlipemia
Circulat. Res. 16, 221 (1965)
46. LIEBER, C.S. Metabolic derangement induced
by alcohol
Ann. Rev. Med. 18, 35 (1967)
47. LIEBER, C.S.
DAVIDSON, C.S. Some metabolic effects of ethyl
alcohol
Amer. J. Med. 33, 319 (1962)
48. LIEBER, C.S.
LEFEVRE, A.
SPRITZ, N.
FEINMAN, L.
DECARLI, L.M. Difference in hepatic metabolism
of long medium-chain fatty acids:
the role of fatty acid chain
length in the production of the
alcoholic fatty liver
J. Clin. Invest. 46, 1451 (1967)
49. LIEBER, C.S.
SCHMID, R. The effect of ethanol on fatty
acid metabolism: stimulation
of hepatic fatty acid synthesis
in vitro
J. Clin. Invest. 40, 394 (1961)
50. LOSOWSKY, M.S.
JONES, D.P.
DAVIDSON, C.S.
LIEBER, C.S. Studies of alcoholic hyperlip-
emia and its mechanism
Amer. J. Med. 35, 794 (1963)

51. LYNEN, F. Mechanism and biological regulation of fatty acid synthesis
In Progr. Biochem. Pharmacol. Vol. III, ed. by D. Kritschewsky, R. Paoletti and D. Steinberg
S. Karger, New York pp 1 (1967)
52. MARTINI, G.A.
DÖLLE, W. Krankheitsbilder bei Leberschädigung durch Alkohol
Dtsch. Med. Wschr. 90, 793 (1965)
53. MUIR, J.R. The regional production of lipoprotein lipase in man
Clin. Sci. 34, 261 (1968)
54. NAITO, C.
FELTS, J.M. Influence of heparin on the removal from serum lipoprotein lipase by the perfused liver of the rat
J. Lipid Res. 11, 48 (1970)
55. NIKKILÄ, E.A.
KEKKI, M.
OJALA, K. Kinetic analysis of triglyceride metabolism in single rats
Ann. Med. Exp. Biol. Fenn. 44, 384 (1966)
56. NESTEL, P.J. The depletion and restoration of postheparin lipolytic activity in the human forearm
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. S. 896 (1970)
57. OETTE, K. Experimentelle Untersuchungen an menschlichen Leberpunktaten und an der Rattenleber zum Stoffwechsel von Fettsäuren mit unterschiedlicher Kettenlänge und unterschiedlicher Zahl von Doppelbindungen
Res. Exp. Med. 162, 185 (1974)
58. OETTE, K.
FISCHEL, P.
PHILIPPEN, R. Untersuchungen an menschlichen Leberpunktaten zum Äthanol- und Fettsäurestoffwechsel
In: Alkohol und Leber
Herausgeber: W. Gerok, K. Sickinger u. H.H. Hennekeuser, Schattauer-Verlag Stuttgart - New York, S. 96 (1971)
59. OSTRANDER, L.D.
LAMPHEAR, D.E.
BLOCK, W.D.
RAVENSCROFT, C.
EPSTEIN, F.H. Relationship of serum lipid concentration to alcohol consumption
Arch. Int. Med. 134, 451 (1974)

60. PERSON, B.
HOOD, B.
ANGERVALL, G. Effects of prolonged fast on lipo-
protein lipase activity eluted
from human adipose tissue
Acta Med. Scand. 188, 225 (1970)
61. POGGI, M.
DI LUZIO, N.R. The role of liver and adipose
tissue in the pathogenesis of
the ethanol-induced fatty liver
J. Lipid Res. 5, 437 (1964)
62. REBOUCAS, G.
ISSELBACHER, K.J. Studies on the pathogenesis of
the ethanol induced fatty liver
I. Synthesis and oxidation of
fatty acids by the liver
J. Clin. Invest. 40, 1355 (1961)
63. RICK, W. Kinetischer Test zur Bestimmung
der Serumlipaseaktivität
Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem.
7, 530 (1969)
64. RIZACK, M.K. An epinephrine sensitive lipo-
lytic activity in adipose tissue
J. Biol. Chem. 236, 657 (1961)
65. RIZACK, M.K. Activation of adrenaline sensi-
tive lipolytic activity from
adipose tissue by adenosine-3,5-
phosphate
J. Biol. Chem. 239, 392 (1964)
66. ROBINSON, D. S. The function of the plasma
triglycerides in fatty acid trans-
port
Comprehensive biochemistry
18, 51 (1970)
67. ROBINSON, D.S.
JENNINGS, M.A. Release of clearing factor
lipase by the perfused rat heart
J. Lipid Res. 6, 222 (1965)
68. SCHEIG, R.L.
ISSELBACHER, K.J. Effects of ethanol on liver:
Evidence for preferential synthe-
sis of triglycerides (Abstract)
J. Clin. Invest. 82, 975 (1963)
69. SCHETTLER, G. Fettstoffwechselstörungen, ihre
Erkennung und Behandlung
Georg Thieme Verlag Stuttgart
(1971)
70. SCHMIDT, F.H.
VAN DAHL, K. Zur Methode der enzymatischen
Neutralfettbestimmung in bio-
logischem Material
Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem.
6, 156 (1968)

71. SCHNEIDER, J. Zur kurzfristigen Wirkung des Äthylalkohols auf die Serum-lipoide bei gesunden Versuchspersonen
Inaugural Dissertation, Marburg, 1969
72. SCHNEIDER, J. Abdominelle Symptomatik bei Hyperlipoproteinämien
Diagnostik 7, 370 (1974)
73. SCHNEIDER, J. Postheparinlipolytische Aktivität bei akuter alkoholinduzierter Hyperlipoproteinämie
Klin. Wschr. 54, 141 (1976)
- KAFFARNIK, H.
MEYER-
BERTENRATH, J.G.
FUCHS, G.
74. SCHREIBMAN, P.H. Abnormal lipoprotein lipase in familial exogenous hypertriglyceridemia
J. Clin. Invest. 52, 2075 (1973)
- ARONS, D.L.
SAUDEK, D.
ARKY, R.A.
75. SCHWANDT, P. Die sekundären Hyperlipoproteinämien,
In: Störungen des Fettstoffwechsels, Systematik - Diagnostik - Therapie
Redaktion P. Schwandt, 122 (1973)
76. SHAFRIR, E. The essential role of the adrenal cortex in the response of plasma free fatty acids, cholesterol and phospholipids to epinephrine injection
J. Clin. Invest. 39, 310 (1960)
- STEINBERG, D.
77. SHORE, B. Heparin-released lipolytic and esterolytic activities of human and rabbit plasma
Am. J. Physiol. 201, 915 (1961)
- SHORE, V.
78. SPITZER, J.A. Effect of liver on lipolysis by normal and postheparin sera in the rat
Amer. J. Physiol. 185, 18 (1956)
- SPITZER, J.J.
79. THALER, H. Die Fettleber und ihre Probleme, Internist (Berl.) 7, 21 (1966)
80. VOGEL, W.C. Postheparin phospholipase
J. Lipid Res. 5, 177 (1964)
- ZIEVE, L.

81. WAKABAYASHI, M.
HORNING, M.G.
MALING, H.M.
BRODIE, B.B. Incorporation of palmitate-1-C₁₄
into triglycerides and
phospholipids by cell-free homo-
genates of livers from control
and ethanol-treated rats
Fed. Proc. 20, 276 (1961)
82. WEBER, E. Grundriß der biologischen Sta-
tistik, 5. Auflage, VEB Gustav
Fischer Verlag, Jena, 136 (1964)
83. WHITE, J.E.
ENGEL, F.L. A lipolytic action of epinephri-
ne and norepinephrine on rat
adipose tissue in vitro
Proc. Soc. Exp. Biol. NY 99,
375 (1958)
84. WINDMUELLER, H.G.
SPAETH, A.E. Perfusion in situ with tritium
oxide to measure hepatic lipo-
genesis and lipid secretion
J. Biol. Chem. 241, 2891 (1966)
85. ZAKIM, D.
GREEN, J. Relation of ethanol inhibition
of hepatic fatty acid oxidation
to ethanol-induced fatty liver,
Proc. Soc. Exp. Biol. Med.
127, 138 (1968)
86. ZEMPLÉNYI, T.
GRAFNETTER, D. Vliv hladovení a heparinu na
lipolytickou aktivitu tkani
Čas. Lék. Čes. 98, 97 (1959)
87. ZIEVE, L. Jaundice, hyperlipemia and
hemolytic anemia, a hereto-
fore unrecognized syndrome
associated with alcoholic
fatty liver and cirrhosis
Ann. Intern. Med. 48, 471 (1958)

ABKÜRZUNGEN

ADP	Adenosindiphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adosintriphosphat
ADH	Alkohol-Dehydrogenase
CoA	Coenzym A
DHAP	Dihydroxyactonphosphat
EZR	Extrazellulärer Raum
F _{1,6} DP	Fructose-1,6-Diphosphat
F ₆ P	Fructose-6-Phosphat
FFS	Freie Fettsäuren
FS	Fettsäuren
GP	Glycerinphosphat
G ₆ P	Glucose-6-Phosphat
LLA	Postheparin-Lipoproteinlipaseaktivität
LPL	Lipoproteinlipase
NAD	Nicotinamid-adenin-dinucleotid
3PGA	3Phosphoglycerinaldehyd
PHLA	Postheparin-lipolytische-Aktivität
TG	Triglyceride
VLDL	very low density lipoproteins

Herrn Prof. Dr. D. Klaus, Direktor der Medizinischen Poliklinik danke ich für die Möglichkeit zum wissenschaftlichen Arbeiten.

Besonders danke ich Herrn Prof. Dr. H. Kaffarnik für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. Schneider für die zahlreichen Hinweise und freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Bei den Damen des Klinischen Labors der Medizinischen Poliklinik möchte ich mich sehr für die Hilfe bei der Triglyzeridbestimmung bedanken.

Ebenso gilt Herrn Diplom - Mathematiker P. Zöfel vom Rechenzentrum der Universität Marburg mein Dank für die statistische Auswertung der Ergebnisse.

LEBENS LAUF

Am 26. 9. 1949 wurde ich, Annerose Gerlich, geb. Schulze, als Tochter des Realschulkonrektors Günter Schulze und seiner Ehefrau, der Lehrerin Vera Schulze, geb Schreyer, in Kaltennordheim geboren.

1956 wurde ich in Hanau eingeschult. Ich besuchte die Volksschule in Rommelhausen und in Heringen(Werra).

Von 1960 bis 1965 besuchte ich die Werratalsschule (Gymnasium) in Heringen und anschließend die Luisenschule (Gymnasium für Mädchen) in Bad Hersfeld.

Dort legte ich 1969 im mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig die Reifeprüfung ab.

Mein Medizinstudium nahm ich im Oktober 1969 an der Universität Marburg auf. Im Oktober 1970 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im März 1972 die ärztliche Vorprüfung ab.

Am 15. 7. 1975 bestand ich die ärztliche Prüfung.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten:

Amon, Aurich, Aziz, Bommer, Braasch, Buchholz, Castenholz,
Daume, Dehnicke, Dimroth, Dittrich, Dölle, Eschenbach,
Dombrowski, Exner, Friederich, Fruhsdorfer, Gallwitz,
Ganz, Grundner, Haberich, Hamelmann, Hardewig, Havemann,
Hensel, Heusner, Heß, Hildebrandt, Hilgermann, Hort, Ihm,
Jacob, Kaffarnik, Karlson, Klein, Kleinsasser, Koransky,
Lange, Linneweh, Lütcke, Mann, Mannheim, Maroske, Mar-
tini, Niemeyer, Petry, Portig, Pots, Reim, Remschmidt,
Rodeck, Rohen, Schachtschabel, Schaumlöffel, Schiff,
Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Schneider, Seidel,
Seifart, Sekeris, Siegert, Straub, Thoenes, Uhlarik,
Walcher, Welge-Lüssen, Wendt, Wesemann, Wiegandt, Wil-
lenbockel

